

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.А. Гончар¹, И.С. Прудывус¹, Ю.И. Степанова²

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии¹;

Белорусская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск²

The purpose of prospective cohort study is the evaluation of the relationship between the plasma concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF α) and survival of patients with ischemic stroke (IS) within 180 days after the stroke. Material and methods. It has been included 44 patients with acute IS into this investigation. It has been analyzed as the end point the cases of lethal outcome, which developed within 180 days after the IS. On the base of this fact the patients were separated into two groups - the surviving patients (39 patients) and dying within the indicated period (5 patients). Determination of TNF α level was performed by ELISA. The median time from stroke to the venous blood intaking was 23,5 hours. Results. The TNF α level in blood of patients with a fatal outcome was lower than one of survivors: 46 {32; 76} and 27 {16; 34} pg / ml, respectively, $p = 0,0229$. Survival analysis by using the Kaplan-Meier curves showed that survival rate at 180 days was 78.0% for patients with TNF α levels ≤ 44 pg/ml, and 100% - for patients with TNF $\alpha > 44$ pg/ml. The concentration of TNF α in the first 48 h of stroke ≤ 44 pg/ml significantly increased the probability of death within 180 days: $p = 0,036$.

Conclusion. The results show the potential role of TNF α level determination at the improvement of the medium-term risk stratification of death in patients with IS.

Key words: survival, cerebral infarction, ischemic stroke, mortality, tumor necrosis factor alpha

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения во всем мире [1, 2, 3]. При инсульте молекулы клеточной адгезии, цитокины и хемокины реализуют сложный каскад воспалительных реакций в ответ на очаговое ишемическое поражение головного мозга [4]. Выявление биомаркеров воспаления может стать полезным дополнением к улучшению прогнозирования исходов инфаркта головного мозга (ИГМ) [5, 6, 7]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α , TNF α) принадлежит к группе провоспалительных цитокинов. ФНО α наряду с интерлейкином-1-альфа (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β и ИЛ-6 продуцируется макрофагами, представленными тканевыми моноцитами и микроглиальными клетками, эндотелиоцитами, астроцитами и нейронами мозга в ответ на острую или хроническую ишемию мозга [8, 9]. В экспериментах на животных показано, что высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β обладают нейротоксическим действием, усугубляющим ишемическое повреждение нервной ткани, вызывая апоптоз нервных клеток, увеличение токсичных форм монооксида азота и торможение нейрогенеза [4, 10, 11, 12]. Однако проведенные в последнее десятилетие исследования позволили обнаружить нейропротективный эффект ФНО α , направленный на защиту нейронов головного мозга от ишемического и экс-сайтотоксического повреждения [9, 13, 14]. Таким

образом, роль ФНО α при ОНМК в настоящее время представляется неоднозначной, что обуславливает интерес к изучению экспрессии данного цитокина как прогностического критерия выживаемости больных с инфарктом мозга.

Цель проспективного когортного исследования – определение взаимосвязи между концентрацией ФНО α в плазме крови и выживаемостью пациентов с ИГМ в течение 180 суток после инсульта.

Материал и методы

В исследование включили пациентов с острым ИГМ, которые поступили на клиническую базу РНПЦ неврологии и нейрохирургии - в 1 неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в апреле-октябре 2011 г. в течение 48 ч от начала заболевания. В первые сутки состояние всех пациентов было оценено по клиническим и неврологическим параметрам (по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (МШР)) [15]. Повторную оценку неврологического дефицита проводили на 10-12 сутки лечения. На момент выписки из отделения по данным анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальных и лабораторных обследований определяли патогенетический вариант инсульта с использованием критериев исследования TOAST [2], а также Оксфордской классификации инсульта [3]. Кроме того, пациентам при поступлении

в стационар проводили компьютерную томографию головного мозга, в ряде случаев дополняя ее магнитно-резонансной томографией. Всем пациентам выполняли дуплекснографию экстракраниальных артерий, а также транскраниальную доплерографию. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, развившимся в течение 180 суток после ИГМ, на основании чего 44 пациента с ИГМ были разделены на две группы – выживших пациентов (39 чел.) и умерших в течение указанного периода (5 чел.). Показатели ФНО α в плазме крови пациентов с ИГМ сравнивали с параметрами контрольной группы, которую составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 47 до 70 лет.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты или их представители подписали информированное согласие. Критерием включения в исследование было наличие острого ишемического инсульта. Критериями исключения явились ОНМК не-ишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака, а также онкологические, аутоиммунные, дегенеративные заболевания.

Лабораторные исследования

Для определения уровня ФНО α в плазме крови проводили взятие венозной крови в пробирки, содержащие 3,8%-ный раствор цитрата натрия, в первые сутки пребывания пациентов в стационаре, утром, с 8.00 до 8.30 ч утра. Медиана времени от момента появления симптомов ИГМ до забора крови составила 23,5 ч. Венозную кровь центрифугировали со скоростью 2500 оборотов в минуту в течение 15 минут для получения плазмы, которую немедленно замораживали при температуре -20°C . Плазменную концентрацию ФНО α определяли с помощью коммерческого набора «R&D Systems» (США) для проведения иммуноферментного твердофазного анализа на аппарате «Bio-Tec» (США). Определение ФНО α выполняли исследователи, не осведомленные о клинической картине и исходе ОНМК.

Статистический анализ

В группах выживших и скончавшихся пациентов проводили однофакторное сравнение непрерывных переменных с использованием t критерия Стьюдента (при нормальном

распределении данных) или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (если распределение данных отличалось от нормального). Категориальные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера. Пороговое значение ФНО α в плазме крови пациентов с ИГМ рассчитывали методом восстановленного среднего из его логарифмированного значения. Оценку общей наблюдаемой выживаемости пациентов с ИГМ с использованием метода Каплана-Майера. Стандартная ошибка точечной оценки выживаемости определялась по формуле Гринвуда. Оценка доверительного интервала выполнялась исходя из восстановленного из значения функции риска в заданной точке. Анализ данных проводили с помощью пакета программ R V.2.14.0.

Результаты

В таблице 1 представлены клинические и демографические характеристики, основные факторы риска инсульта, данные лабораторных и инструментальных обследований пациентов с ИГМ, которым назначили терапию с использованием анти-тромботических (ацетилсалициловая кислота, гепарин, варфарин), гипотензивных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция), нейропротекторных (холина альфосцерат, магнезии сульфат, эмоксипин, глицин, карнитин), симптоматических лекарственных средств. Ни один больной не получал тромболитическую терапию. Однофакторный анализ данных позволил установить, что тяжесть неврологической симптоматики инсульта была более выражена в группе скончавшихся пациентов как на момент госпитализации в инсультное отделение, так и на момент выписки, что подтверждает оценка неврологического дефицита с помощью шкал NIHSS и МШР. Предикторами летального исхода в течение 180 суток были фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность и тотальный инсульт в бассейне сонных артерий.

При анализе данных 44 пациентов с ИГМ установлено, что уровень ФНО α в плазме крови в первые 48 ч инсульта достоверно превышал аналогичный параметр здоровых лиц: 44 {31; 73} и 7 {5; 9} пг/мл соответственно; $p < 0,001$. У пациентов с благоприятным исходом заболевания концентрация ФНО α была выше, чем у умерших больных: 46 {32; 76} и 27 {16; 34} пг/мл соответственно; $p = 0,0229$ (Рис. 1).

Таблица 1

Клинические характеристики выживших и умерших пациентов с инфарктом головного мозга (n=44)

Критерии	Выжившие (n=39)	Умершие (n=5)	P
Возраст, годы	69,5 ± 9,6	76,8 ± 6,4	НЗ
Мужской пол, чел.	19 (48,7%)	3 (60,0%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	17 (43,6%)	3 (60,0%)	НЗ
NIHSS при поступлении, баллы	5 {3; 8}	20 {14; 20}	0,0004
NIHSS при выписке, баллы	3 {2; 5}	14 {12; 42}	0,0006
МШР при поступлении, баллы	4 {3; 4}	5 {5; 5}	0,0022
МШР при выписке, баллы	3 {2; 3}	4 {3; 4}	0,0113
ФНОα, пг/мл	46 {32; 76}	27 {16; 34}	0,0229
ФНОα ≤ 44 пг/мл	18 (46,2%)	5 (100,0%)	0,0357
Глюкоза, ммоль/л	6,2 {5,7; 7,0}	6,8 {5,5; 8,1}	НЗ
Мочевина, ммоль/л	5,6 {4,8; 6,6}	7,0 {5,3; 7,1}	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	87 {79; 101}	92 {79; 106}	НЗ
Гемоглобин, г/л	145 {137; 153}	150 {144; 180}	НЗ
Эритроциты × 10 ¹² /л	4,85 {4,42; 5,08}	4,91 {3,96; 5,08}	НЗ
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	8,45 {7,13; 9,90}	9,80 {9,0; 10,20}	НЗ
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	199 {154; 234}	171 {117; 198}	НЗ
Гиперхолестеринемия > 5,0 ммоль/л	12 (31,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Гипетриглицеридемия > 1,7 ммоль/л	23 (60,5%)	4 (80,0%)	НЗ
Тромбоцитопения < 150 × 10 ⁹ /л	9 (23,7%)	2 (40,0%)	НЗ
САД при поступлении, мм рт. ст.	165 ± 27	166 ± 13	НЗ
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	93 ± 14	94 ± 5	НЗ
Атеротромботический ИГМ	21 (53,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	7 (17,9%)	3 (60,0%)	НЗ
Малый глубинный ИГМ	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Смешанной этиологии	4 (10,3%)	0 (0%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	10 (25,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (5,1%)	3 (60,0%)	0,0070
Парциальный инсульт в КБА	19 (48,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Лакунарный синдром	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Вертебробазилярный синдром	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Стеноз БЦА > 30%	14 (35,9%)	4 (80,0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Стенокардия	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	12 (30,8%)	3 (60,0%)	0,0310
Застойная сердечная недостаточность	17 (43,6%)	5 (100,0%)	0,0480
Артериальная гипертензия 3 ст.	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Патология периферических артерий	5 (12,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Сахарный диабет	8 (20,5%)	2 (40,0%)	НЗ
Ожирение	9 (23,1%)	1 (20,0%)	НЗ
Курение	4 (10,5%)	1 (20,0%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение ± стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА – брахиоцефальные артерии; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИГМ – инфаркт головного мозга; КБА – каротидный бассейн артерий; МШР

– модифицированная шкала Рэнкина; САД – систолическое артериальное давление; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФНОα – фактор некроза опухоли альфа; NIHSS – шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ – различия статистически незначимы.

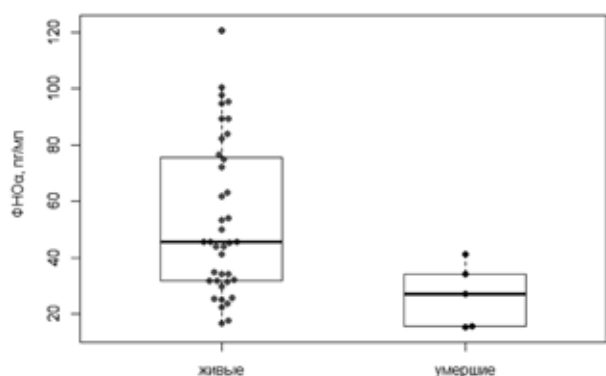


Рисунок 1

Концентрация фактора некроза опухоли альфа у выживших и умерших в течение 180 суток пациентов с инфарктом головного мозга (n=44)

Определено пороговое значение концентрации ФНОα в крови пациентов с ИГМ, равное 44 пг/мл. В группе выживших больных количество лиц со значением ФНОα ≤ 44 пг/мл составило 18 чел. (46,2%). В то же время низкая экспрессия ФНОα обнаружена у всех 5 пациентов (100%), скончавшихся после ОНМК. Поэтому можно полагать, что уровень ФНОα ≤ 44 пг/мл в крови пациентов с ИГМ является предиктором смертельного исхода в течение 180 суток наблюдения (p = 0,0357). Вероятность развития летального исхода в течение 180 суток у пациентов с ишемическим инсультом при концентрации ФНОα ≤ 44 пг/мл составил 22,0%, а при более высоком содержании ФНОα – 100%; p = 0,036. Кривые выживаемости Каплана-Майера (Рис. 2) демонстрируют различия в выживаемости пациентов с ИГМ при низкой и высокой концентрации ФНОα в крови.

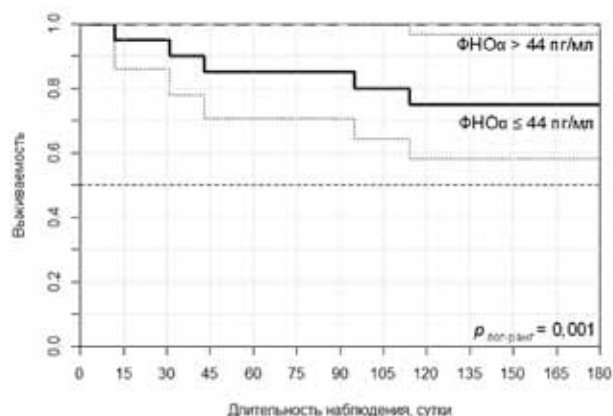


Рисунок 2

Кривые бессобытийной выживаемости в течение 180 суток после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с концентрацией ФНОα ≤ 44 пг/мл и > 44 пг/мл

Во время лечения в стационаре скончался один пациент с ишемическим инсультом, следующие

четыре летальных исхода развились на 31, 43, 95 и 114-е сутки наблюдения. Все пять летальных исходов были связаны с сердечно-сосудистой патологией.

Обсуждение

Полученные нами данные о повышении концентрации ФНОα в острейшем периоде ИГМ по сравнению со здоровыми лицами не противоречат результатам других исследователей [5, 8, 9]. Научные публикации о влиянии биомаркеров воспаления на выживаемость пациентов после ишемического инсульта весьма немногочисленны, особенно те, которые отражают прогностический уровень ФНОα в крови пациентов с ИГМ. В ходе проведенного анализа подгрупп среди 113 пациентов с лакунарным ИГМ в исследовании M. Castellanos et al. [16] было показано, что пациенты с содержанием ФНОα выше 14 пг/мл в первые 24 ч инсульта имеют повышенный риск развития смертельного исхода или тяжелой инвалидизации (менее 85 баллов по шкале Бартеля) в течение 3 месяцев: ОШ 3,0; 95% ДИ 1,0-8,5. Однако в исследовании [16] включали только пациентов с лакунарным инфарктом мозга, характеризующимся наиболее легкой клинической картиной и благоприятным клиническим исходом. В наших наблюдениях малый глубинный (лакунарный) инфаркт мозга диагностирован у 7 (15,9%) чел., то есть инсульты у 44 пациентов с ИГМ были обусловлены различными причинами, а не только микроангиопатией. Так, у больных, принимавших участие в нашем исследовании, летальность в течение 180 суток постинсультного периода ассоциирована с наличием тотального инсульта в каротидном бассейне, застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Различия в наших результатах и данных, полученными другими авторами, могут быть связаны также с особенностями методологии проводимых исследований. Как известно, ФНОα имеет короткий период полураспада [7], поэтому при его измерении чрезвычайно важна стабильность преаналитических условий лабораторного исследования уровня этого метаболита.

Можно предположить, что плохой функциональный исход у пациентов с содержанием ФНОα ≤ 44 пг/мл связан с активацией иммуносупрессивных механизмов после развития ИГМ. Системный противовоспалительный ответ организма включает снижение в крови эндотоксин-стимулированной экспрессии ФНОα и повышение продукции ИЛ-10. В экспериментах на животных показано, что ключевую роль в подавлении продукции воспалительных цитокинов при ишемическом ОНМК принадлежит

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и активации симпатической нервной системы [17]. В свою очередь это объясняет тот факт, что торможение системной индукции ФНО α , как провоспалительного цитокина, вносит свой вклад в увеличение смертности после инсульта. Так, среди пациентов с уровнем ФНО α \leq 44 пг/мл летальность в течение 180 суток составила 22,0%. В группе больных с ИГМ и уровнем ФНО α $>$ 44 пг/мл клиническая картина была противоположной – смертельных исходов за указанный пост-инсультный период не зарегистрировано ($p = 0,036$). Традиционно считалось, что повышенная продукция ФНО α в остром периоде ИГМ приводит к увеличению частоты повторных цереброваскулярных эпизодов и увеличивает смертность после инсульта [1, 16, 18]. Однако мы показали, что высокая концентрация ФНО α в плазме крови четко связана с лучшей выживаемостью больных после ИГМ. Данные, полученные в представленном исследовании, свидетельствуют о том, что концентрация ФНО α \leq 44 пг/мл в первые 48 ч ИГМ является независимым фактором риска развития летального исхода в течение 180 суток.

Выявление факторов-предикторов летального исхода после ИГМ может помочь в определении тактики ведения пациентов в остром и восстановительном периодах ОНМК. Экспериментальные и клинические исследования патофизиологических механизмов развития инфаркта мозга лежат в основе разработки новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с ишемическими ОНМК. Так, K.L. Lam-

bertsen et al. при моделировании на мышах острого ИГМ показали, что низкий уровень ФНО α ассоциирован со снижением численности микроглиальных клеток. Этот факт позволил исследователям сделать вывод о ключевой роли нейтроглии и продуцируемых ею производных ФНО α в сохранении и выживании пострадавших нейронов при инфаркте мозга [19]. Одним из путей торможения экспрессии медиаторов воспаления при ишемическом инсульте является гипотермия, способная пролонгировать существование «терапевтического окна». Новые стратегии интервенционной помощи пациентам с острым ИГМ, такие как внутривенный и внутриартериальный тромболизис с механической экстракцией эмболов, позволяют возлагать надежды на различные виды нейропротекторной терапии, воздействующей на основные звенья воспалительного каскада острой очаговой церебральной ишемии.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли оп-ределения концентрации фактора некроза опухоли альфа в среднесрочной стратификации риска летального исхода у больных с ИГМ. Установлено, что содержание ФНО α в плазме крови пациентов с ИГМ в первые 48 ч инсульта \leq 44 пг/мл приводит к значительному увеличению вероятности развития смертельного исхода в течение 180 суток наблюдения: $p = 0,036$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Атеротромбоз. 2009. Вып. 3. №2. С. 60-67.
2. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E.III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. 1993. Vol. 24. P. 35-41.
3. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // Lancet. 1991. Vol. 337. P. 1521-1526.
4. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia // Surg. Neurol. 2006. Vol. 66. P. 232-245.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
6. Рабандияров М.Р. Состояние цитокинового статуса у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2010. №3 (20). С. 27-29.
7. Schnabel R.B., Blankenberg S. Commentary: Circulating cytokines and risk stratification of stroke incidence will we do better in future? // Int. J. Epidemiol. 2009. Vol. 38 (1). P. 261-262.
8. Скворцова В.И., Тимофеев В.Т., Константинова Е.В., Ефремова Н.М., Еремин И.И., Шурдумова М.Х. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда // Неврологический вестник. 2007. Т. XXXIX. Вып. 1. С. 22-25.
9. Sriram K., O'Callaghan J.P. Divergent roles for tumor necrosis factor- α in the brain // JNIP. 2007. Vol. 2 (2). P. 140-153.
10. Sieber M.W., Claus R.A., Witte O.W., Frahm C. Attenuated inflammatory response in aged mice brains following stroke // PLoS One. 2011. Vol. 6 (10). P. 5-11.
11. del Zoppo G.J., Milner R., Mabuchi T., Hung S., Wang X., Berg G.I., Koziol J.A. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia // Stroke. 2007. Vol. 38. Suppl. 1. P. 646-651.
12. Barreto G., White R.E., Ouyang Y., Xu L., Giffard R.G. Astrocytes: Targets for Neuroprotection in Stroke // Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2011. Vol. 11 (2). P. 164-173.
13. Echeverry R., Wu F., Haile W.B., Wu J., Yepes M. The cytokine tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and its receptor fibroblast growth factor-inducible 14 have a neuroprotective effect in the central nervous system // J Neuroinflammation. 2012. Vol. 9. P. 45-52.
14. Mattson M.P. NF-kappaB in the survival and plasticity of neurons // Neurochem. Res. 2005. Vol. 30. P. 883-893.
15. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: МБН, 2004. 434 с.
16. Castellanos M., Castillo J., García M.M., Leira R., Serena J., Chamorro A., Dávalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target // Stroke. 2002. Vol. 33 (4). P. 982-987.
17. Prass K., Meisel C., Hoflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation // J Exp Med. 2003. Vol. 198. P. 725-736.
18. Welsh P., Lowe G.D., Chalmers J., Campbell D.J., Rumley A., Neal B.C., MacMahon S.W., Woodward M. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke // Stroke. 2008. Vol. 39 (8). P. 2226-2230.
19. Lambertsen K.L., Clausen B.H., Babcock A.A., Gergersen R., Fenger C., Nielsen H.H., Haugaard L.S., Wirenfeldt M., Nielsen M., Dagnaes-Hansen F., Bluethmann H., Faergeman N.J., Meldgaard M., Deierborg T., Finsen B. Microglia protect neurons against ischemia by synthesis of tumor necrosis factor // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. P. 1319-1330.

ТҰЖЫРЫМ

Проспективтік когорттық зерттеудің мақсаты - қан плазмасындағы альфа ісігі (ФНО α) некрозы факторының концентрациясы мен ми инфарктін (МИ) алған пациенттердің инсульттен кейінгі 180 тәулік ішінде тірі қалуы аралығындағы өзара байланысты анықтау.

Материалдар және әдістер. Зерттеуге жіті ми инфаркті бар 44 пациент алынған. Соңғы қорытынды ретінде инсульттен кейінгі 180 тәулік ішінде өліммен аяқталған инсульт жағдайлары талданды, соның негізінде пациенттер екі топқа бөлінді, тірі қалған пациенттер (39 адам) және

аталған кезеңде қайтыс болғандар (5 адам).

ФНО α болуын анықтау иммуноферменттік әдіспен орындалды. Инсульттың дамуынан венадан қан алынған уақытқа дейінгі уақыт медианасы 23,5 сағатты құрады.

Нәтижелер. Қайтыс болған пациенттердің қан құрамындағы ФНО α деңгейі тірі қалған пациенттердің қан құрамына қарағанда төмен болды: 46 {32; 76} және 27 {16; 34} пг/мл тиісінше; $p = 0,0229$. Каплан-Майер әдісі бойынша тірі қалу талдауы 180 тәуліктік жағдай бойынша ФНО α деңгейі ≤ 44 пг/мл пациенттерге 78,0% (95% сенімгерлік интервал [62,7; 97,1]) құрады және ФНО $\alpha > 44$ пг/мл пациенттер үшін 100,0%

құрады. Инсульттың алғашқы 48 сағатында ≤ 44 пг/мл ФНО α бар болуы, ФНО $\alpha > 44$ пг/мл: $p = 0,036$ деңгейдегі пациенттермен салыстырғанда өліммен аяқталу мүмкіндігінің 180 тәулік ішінде жоғары екендігін анықтады.

Қорытынды: Алынған нәтижелер ми инфарктін алған науқастардың қайтыс болу қаупінің орташа жеделді стратификациясын жақсартуда ФНО α бар болуын анықтаудың маңызы басым екендігі туралы айғақтайды.

Негізгі сөздер: тірі қалу, ми инфаркті, ишемиялық инсульт, өлім-жітім, альфа ісігі некрозы факторы.

РЕЗЮМЕ

Цель проспективного когортного исследования – определение взаимосвязи между концентрацией фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в плазме крови и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга (ИГМ) в течение 180 суток после инсульта.

Материал и методы. В исследование включили 44 пациента с острым ИГМ. В качестве конечной точки анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, произошедшие в течение 180 суток после ИГМ, на основании чего пациенты были разделены на две группы – выжившие пациенты (39 чел.) и умершие в течение указанного периода (5 чел.).

Определение содержания ФНО α выполняли иммуноферментным методом. Медиана времени от развития инсульта до взятия венозной крови составила 23,5 ч. Результаты. Уровень ФНО α в крови пациентов с летальным исходом был ниже, чем у выживших пациентов: 46 {32; 76}

и 27 {16; 34} пг/мл соответственно; $p = 0,0229$. Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера показал, что выживаемость по состоянию на 180 суток составила 78,0% (95% доверительный интервал [62,7; 97,1]) для пациентов с уровнем ФНО $\alpha \leq 44$ пг/мл и 100,0% - для пациентов с содержанием ФНО $\alpha > 44$ пг/мл. При содержании ФНО α в первые 48 ч инсульта ≤ 44 пг/мл вероятность летального исхода в течение 180 суток была достоверно выше по сравнению с пациентами с уровнем ФНО $\alpha > 44$ пг/мл: $p = 0,036$.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания ФНО α в улучшении среднесрочной стратификации риска летального исхода у больных с ИГМ.

Ключевые слова: выживаемость, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, летальность, фактор некроза опухоли альфа.